

THESIS

MUNICH

1965

TIEREXPERIMENTIELLE UNTERSUCHUNGEN
ZUM DIABETOGENEN EFFEKT
EINER LANGZEITIGEN VERABREICHUNG
VON GLUCOSE

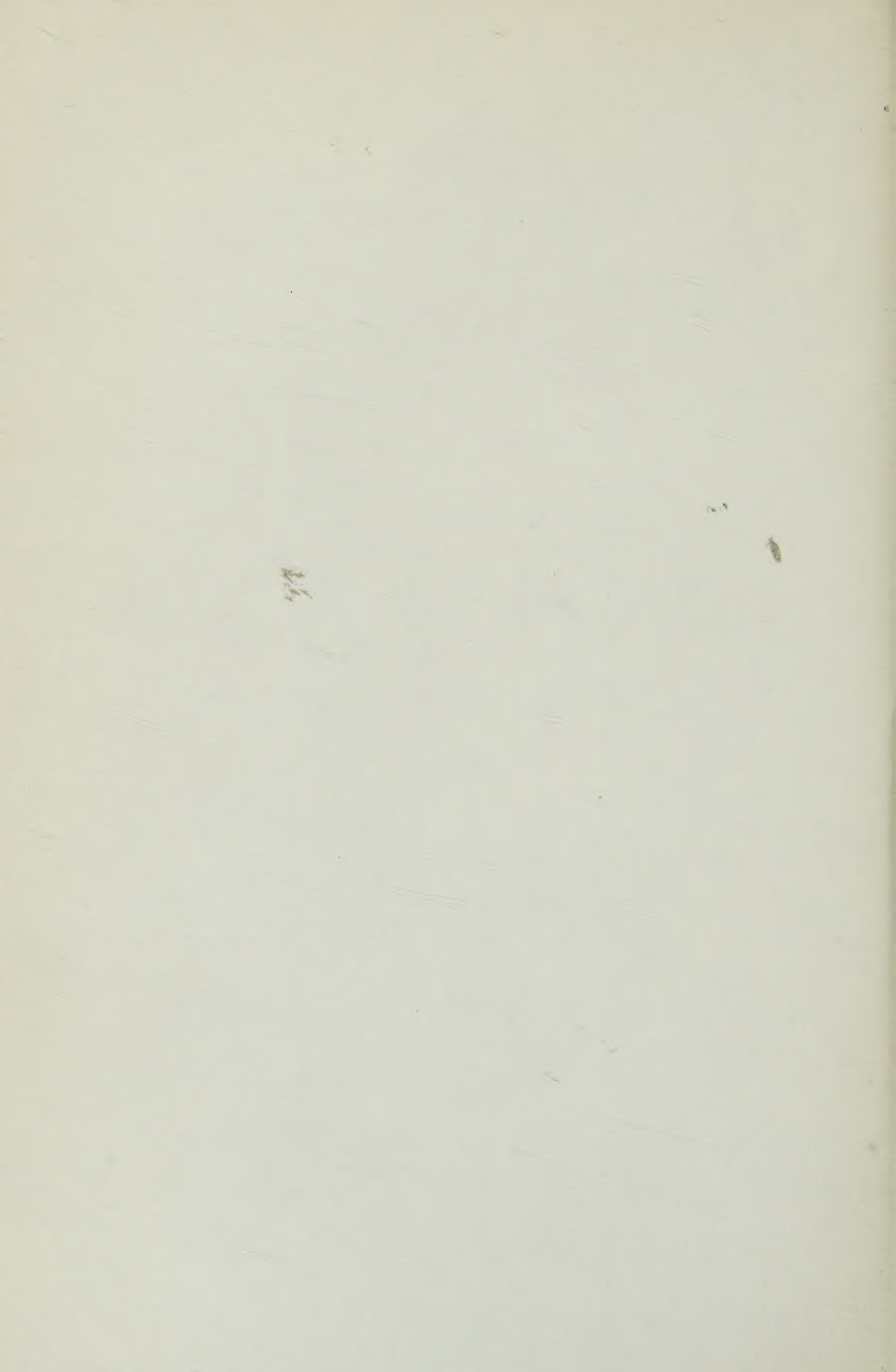
LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA

Hans-Jörg Bußmann





Digitized by the Internet Archive
in 2026



TIEREXPERIMENTIELLE UNTERSUCHUNGEN
ZUM DIABETOGENEN EFFEKT
EINER LANGZEITIGEN VERABREICHUNG VON GLUCOSE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hans-Jörg Bußmann
aus Wuppertal

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Privatdozent Dr. H. MEHNERT
Correferent:	Professor Dr. W. SEITZ
Dekan:	Professor Dr. O. HUG

Tag der mündlichen Prüfung: 15. 6. 1965

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	5
II. MATERIAL UND METHODIK	5
III. ERGEBNISSE	6
IV. DISKUSSION	12
1. Besprechung des Schrifttums	12
Bisherige Untersuchungen zur diabetogenen Wirkung von Glucose	12
Untersuchungen über den Einfluß von Fructose auf den diabetischen Stoffwechsel	18
Untersuchungen zur Auslösung eines Alloxandiabetes	21
Untersuchungen zum diabetogenen Effekt der Corticosteroide	22
2. Diskussion der eigenen Ergebnisse	25
V. ZUSAMMENFASSUNG	28
VI. LITERATURVERZEICHNIS	31

100

1	INTRODUCTION
2	MATERIALS AND METHODS
3	RESULTS
4	DISCUSSION
5	CONCLUSIONS
6	REFERENCES
7	APPENDIX
8	ACKNOWLEDGMENTS
9	FOOTNOTES
10	FIGURES
11	TABLES
12	INDEX
13	LIST OF ABBREVIATIONS
14	LIST OF SYMBOLS
15	LIST OF EQUATIONS
16	LIST OF REFERENCES
17	LIST OF FIGURES
18	LIST OF TABLES
19	LIST OF INDEXES
20	LIST OF ABBREVIATIONS
21	LIST OF SYMBOLS
22	LIST OF EQUATIONS
23	LIST OF REFERENCES
24	LIST OF FIGURES
25	LIST OF TABLES
26	LIST OF INDEXES
27	LIST OF ABBREVIATIONS
28	LIST OF SYMBOLS
29	LIST OF EQUATIONS
30	LIST OF REFERENCES
31	LIST OF FIGURES
32	LIST OF TABLES
33	LIST OF INDEXES
34	LIST OF ABBREVIATIONS
35	LIST OF SYMBOLS
36	LIST OF EQUATIONS
37	LIST OF REFERENCES
38	LIST OF FIGURES
39	LIST OF TABLES
40	LIST OF INDEXES
41	LIST OF ABBREVIATIONS
42	LIST OF SYMBOLS
43	LIST OF EQUATIONS
44	LIST OF REFERENCES
45	LIST OF FIGURES
46	LIST OF TABLES
47	LIST OF INDEXES
48	LIST OF ABBREVIATIONS
49	LIST OF SYMBOLS
50	LIST OF EQUATIONS
51	LIST OF REFERENCES
52	LIST OF FIGURES
53	LIST OF TABLES
54	LIST OF INDEXES
55	LIST OF ABBREVIATIONS
56	LIST OF SYMBOLS
57	LIST OF EQUATIONS
58	LIST OF REFERENCES
59	LIST OF FIGURES
60	LIST OF TABLES
61	LIST OF INDEXES
62	LIST OF ABBREVIATIONS
63	LIST OF SYMBOLS
64	LIST OF EQUATIONS
65	LIST OF REFERENCES
66	LIST OF FIGURES
67	LIST OF TABLES
68	LIST OF INDEXES
69	LIST OF ABBREVIATIONS
70	LIST OF SYMBOLS
71	LIST OF EQUATIONS
72	LIST OF REFERENCES
73	LIST OF FIGURES
74	LIST OF TABLES
75	LIST OF INDEXES
76	LIST OF ABBREVIATIONS
77	LIST OF SYMBOLS
78	LIST OF EQUATIONS
79	LIST OF REFERENCES
80	LIST OF FIGURES
81	LIST OF TABLES
82	LIST OF INDEXES
83	LIST OF ABBREVIATIONS
84	LIST OF SYMBOLS
85	LIST OF EQUATIONS
86	LIST OF REFERENCES
87	LIST OF FIGURES
88	LIST OF TABLES
89	LIST OF INDEXES
90	LIST OF ABBREVIATIONS
91	LIST OF SYMBOLS
92	LIST OF EQUATIONS
93	LIST OF REFERENCES
94	LIST OF FIGURES
95	LIST OF TABLES
96	LIST OF INDEXES
97	LIST OF ABBREVIATIONS
98	LIST OF SYMBOLS
99	LIST OF EQUATIONS
100	LIST OF REFERENCES

I. EINLEITUNG

Die Verabreichung reiner Glucose an Diabetiker verbietet sich wegen der raschen Resorption und der insulinabhängigen Verwertung dieses Zuckers durch den Organismus. Von der Fructose hingegen ist bekannt, daß sie in kleinen Mengen über den Tag verteilt genossen, auch von zuckerkranken Patienten verwertet werden kann, da sie bei dieser Applikationsform insulinunabhängig vorwiegend im Leberstoffwechsel utilized wird. Umstritten hingegen ist die Frage, ob der Traubenzucker diabetogene Eigenschaften entwickeln kann, d. h. ob im Experiment nach Verfütterung größerer Glucosemengen durch eine Überlastung des Inselapparates ein Diabetes hervorgerufen werden kann. Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es deswegen, im Langzeitversuch an Ratten zu prüfen, ob die Verfütterung von Glucose zu einer diabetischen Stoffwechsellage führen kann. Als Vergleich hierzu sollten Tiere dienen, denen an Stelle des Traubenzuckers Fructose angeboten wurde. Jeweils die Hälfte dieser Versuchsgruppen sollte - gleichsam zur Verschärfung der Versuchsbedingungen - teilalloxanisiert werden. Sowohl durch diese Verabreichung von Alloxan als auch - bei einem weiteren Teil der Tiere - durch Verabreichung von Cortison sollte eine günstigere Ausgangsbasis zur Provozierung einer diabetischen Stoffwechsellage geschaffen werden. Die Tiere sollten zu diesem Zweck über 18 Monate gefüttert und auf das Vorliegen einer Glucosurie untersucht werden. Am Ende dieser Versuchsperiode war beabsichtigt einen Glucosebelastungstest zur Erkennung eines latenten Diabetes durchzuführen. Durch diese Versuchsanordnung sollte Auskunft darüber erhalten werden, ob bei Ratten im Langzeitversuch Glucose die Entstehung einer diabetischen Stoffwechsellage begünstigt.

II. MATERIAL UND METHODIK

Als Versuchstiere dienten 80 Ratten. Der Hälfte dieser Tiere wurde je 0,3 ml einer 20%igen Alloxanlösung (ca. 30 mg/kg Körpergewicht) intraperitoneal injiziert. Von diesen teilalloxanisierten Ratten bekamen 20 Tiere sowie weitere 20 Ratten ohne Alloxaninjektionen über 18 Monate als Trinkwasser eine 20%ige Glucoselösung angeboten; entsprechend wurden die übrigen 40 Tiere mit 20%iger Fructoselösung vorgefüttert. Vierzehn Tage nach Versuchsbeginn wurde damit begonnen, alle Tiere in größeren Abständen jeweils 24 Stunden lang in Hungerkäfige zu setzen und auf das Vorliegen einer Glucosurie mit Hilfe der Clinistix-Methode, einem spezifisch-enzymatischen Papierstreifen-Verfahren, zu prüfen. Die 18-monatige Versuchsperiode überlebten 69 Tiere: 17 Ratten nach Glucosevorfütterung ohne vorherige Alloxaninjektion, 16 teilalloxanierte Ratten nach Glucosevorfütterung, 19 Ratten nach Fructosevorfütterung ohne vorherige Allo-

xanisierung und 17 teilalloxanisierte Ratten nach Fructosevorfütterung. Von jeder dieser vier Versuchsgruppen erhielt ein Teil der Tiere (siehe Tabellen 3, 4, 7, 8) während der dann anlaufenden Versuche drei Wochen lang täglich 0,05 ml Cortison "Ciba" (4 mg/kg Körpergewicht) subcutan injiziert. Die Tiere dieser jetzt entstandenen acht Versuchsgruppen (siehe Tabellen 1 - 8) wurden nun einem Glucosebelastungstest unterzogen, nachdem sie vorher 24 Stunden lang gehungert hatten. Hierfür wurden die Ratten zunächst in einen leichten Ätherrausch versetzt; dann bekamen sie je nach Bedarf 1 - 2,5 ccm 10%ige Urethanlösung subcutan injiziert. Von den 69 Tieren starben neun Ratten in der Narkose. Nach Abnahme des Nüchternblutes mit einer Blutzuckerpipette aus der Schwanzvene wurde den verbliebenen Tieren jeweils 3 ccm 5%ige Glucoselösung (ca. 0,6 g/kg Körpergewicht) intraperitoneal injiziert und dann alle 15 Minuten 1 1/2 Stunden lang Blut abgenommen. Die Blutzuckerbestimmung erfolgte nach der Methode von Hagedorn-Jensen, womit bekanntlich die sog. "Gesamt-Reduktion" des Blutes erfaßt wird.

III. ERGEBNISSE

Die Ergebnisse sind im Einzelnen aus den Tabellen 1 - 8 und den Abbildungen 1 und 2 ersichtlich.

Die zwei Wochen nach Versuchsbeginn in größeren Abständen bis zum Versuchsende vorgenommenen Prüfungen des Urins im Hinblick auf eine bestehende Glucosurie fielen jedesmal negativ aus.

Die am Ende der 18-monatigen Vorfütterungsperiode nach Glucosebelastung bei den Tieren der acht Versuchsgruppen gewonnenen Blutzuckerwerte sind in den folgenden acht Tabellen zusammengestellt. In den beiden sich anschließenden Abbildungen werden die Blutzuckermittelwerte der glucose- und fructosevorgefütterten Tiere miteinander verglichen. Abbildung 1 soll die Wirkung der dreiwöchigen Cortisonverabreichung auf die mit Glucose und Fructose langfristig belasteten Tiere deutlich machen. Der Vergleich mit Tieren, die kein Cortison bekommen hatten, zeigt, daß Cortison in dieser Dosierung keinen diabetogenen Effekt zu provozieren vermochte. Abbildung 2 soll den Einfluß von Cortison und zusätzlich Alloxan auf die mit Glucose und Fructose langfristig vorgefütterten Tiere herausstellen. Die Kurven zeigen, daß Alloxan allein, aber auch die doppelte Noxe, Alloxan und Cortison, zu keiner diabetischen Stoffwechsellage führten, wenn auch unter Cortison eine leichte Anhebung der Kurven bei den alloxanvorbehandelten Tieren zu beobachten ist. In beiden Abbildungen ist im Verhalten der glucosevorgefütterten Ratten gegenüber den mit Fructose belasteten Tieren kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen. Jedenfalls vermochte die Verabreichung von Glucose - im Vergleich dazu von Fructose - ohne zusätzliche Noxe im Langzeitversuch keinen Diabetes auszulösen (siehe Abbildung 1).

Blutzucker- werte in mg%	Ratte Nr.	Nüchtern	15 min.	30 min.	45 min.	60 min.	75 min.	90 min.
TABELLE 1 Glucosevorge- fütterte Tiere ohne Alloxan- u. Cortison- injektion	1	92	88	68	106	72	82	136
	2	104	86	72	86	126	106	96
	3	110	100	92	104	142	100	118
	4	64	54	68	104	86	68	82
	5	64	88	50	82	72	100	106
	6	106	122	208	172	200	270	288
	7	100	104	78	104	71	140	118
	8	92	92	104	88	92	96	82
	$\bar{x}$	92	92	93	106	108	122	128
TABELLE 2 Glucosevorge- fütterte Tiere nach Alloxan- injektion	1	86	180	180	86	98	90	66
	2	116	82	80	104	76	52	56
	3	116	80	108	62	100	64	62
	4	80	72	80	82	108	100	80
	5	66	94	38	90	54	60	58
	6	100	126	110	72	80	72	70
	$\bar{x}$	94	106	99	83	86	73	65
TABELLE 3 Glucosevorge- fütterte Tiere mit Cortison- injektionen	1	58	64	62	72	62	68	82
	2	78	64	94	78	68	58	96
	3	72	90	90	48	100	112	94
	4	62	130	76	122	118	126	108
	5	85	86	104	98	126	154	148
	6	98	86	76	104	120	116	86
	7	70	94	76	108	120	130	154
	8	38	76	72	38	52	44	28
	$\bar{x}$	70	86	81	83	96	101	100

Blutzucker- werte in mg%	Ratte Nr.	Nüchtern	15 min.	30 min.	45 min.	60 min.	75 min.	90 min.
TABELLE 4	1	108	166	154	206	194	184	224
	2	104	136	86	72	68	100	100
Glucosevorge- fütterte Tiere	3	226	148	137	146	130	157	134
nach Alloxanin- jektion u.	4	170	118	82	182	162	146	144
	5	130	136	154	118	116	118	90
	6	94	94	72	72	88	90	82
Cortison- injektionen	$\bar{x}$	139	133	114	133	126	133	129
TABELLE 5	1	60	104	118	122	168	132	172
	2	44	78	114	122	140	64	158
Fructosevorge- fütterte Tiere	3	78	68	78	58	88	58	60
ohne Alloxan- u. Cortison- injektion	4	82	48	58	48	58	54	82
	5	114	78	142	92	160	118	100
	6	82	82	90	118	90	78	58
	$\bar{x}$	77	76	100	93	117	84	105
TABELLE 6	1	122	130	104	168	100	186	128
	2	50	28	144	86	152	50	60
Fructosevorge- fütterte Tiere	3	176	100	112	114	88	84	60
nach Alloxan- injektion	4	104	76	68	78	70	96	48
	5	62	96	126	132	60	80	114
	6	92	88	118	62	118	48	38
	7	50	118	142	106	138	96	152
	8	92	78	72	160	168	110	112
	9	72	142	64	44	44	71	164
	$\bar{x}$	91	95	106	106	104	91	97

Blutzucker- werte in mg%	Ratte Nr.	Nüchtern	15 min.	30 min.	45 min.	60 min.	75 min.	90 min.
TABELLE 7 Fructosevorge- fütterte Tiere mit Cortison- injektionen	1	110	208	176	118	218	170	196
	2	138	238	204	156	186	64	180
	3	156	118	156	90	90	112	118
	4	122	106	150	180	146	118	208
	5	86	100	146	78	120	144	140
	6	76	112	220	122	92	148	176
	7	86	130	136	104	68	184	230
	8	112	172	132	122	204	136	166
	9	68	62	58	68	148	34	40
	$\bar{x}$	106	138	153	115	141	123	162
TABELLE 8 Fructosevorge- fütterte Tiere nach Alloxanin- jektion u. Cortison- injektionen	1	80	130	84	174	142	50	50
	2	130	54	116	130	138	124	106
	3	120	154	136	154	142	160	166
	4	88	174	112	74	66	74	128
	5	62	90	86	108	112	72	34
	6	124	82	48	100	68	168	104
	7	148	140	148	108	176	50	126
	8	50	86	72	68	40	140	34
	$\bar{x}$	100	114	100	115	111	105	94

$\bar{x}$ = Blutzuckermittelwert

Blutzuckermittelwerte vor und nach intraperitonealer Glucoseinjektion (0,6g/kg) bei Ratten.

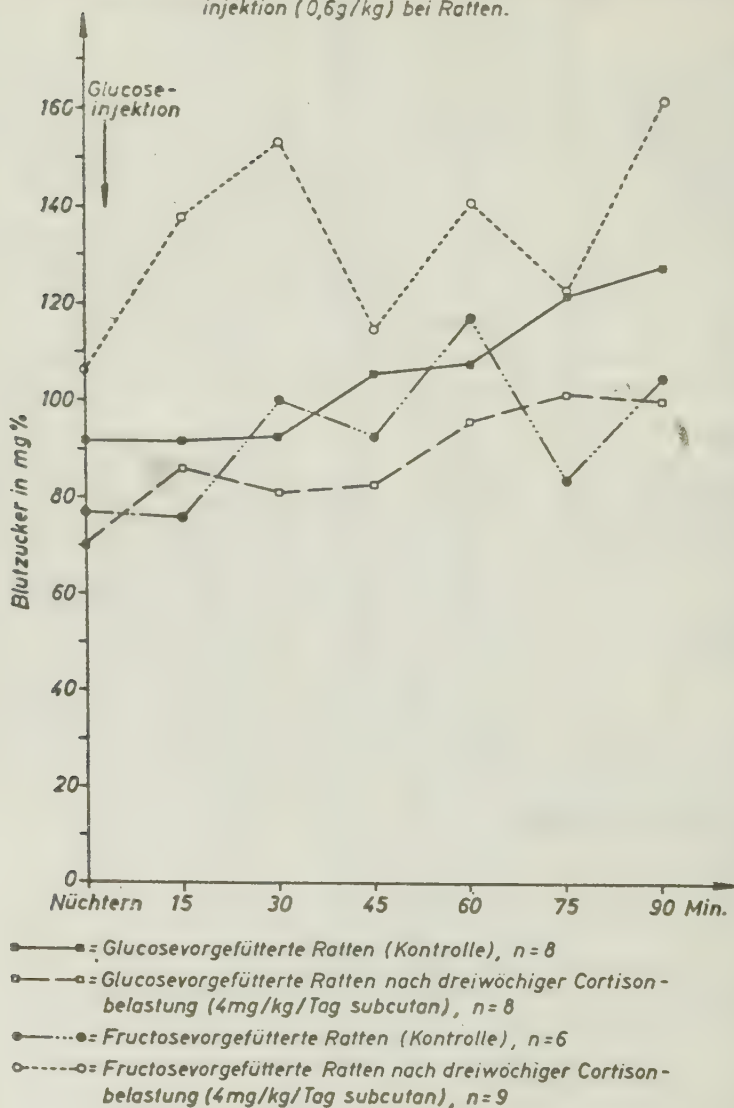


ABBILDUNG 1

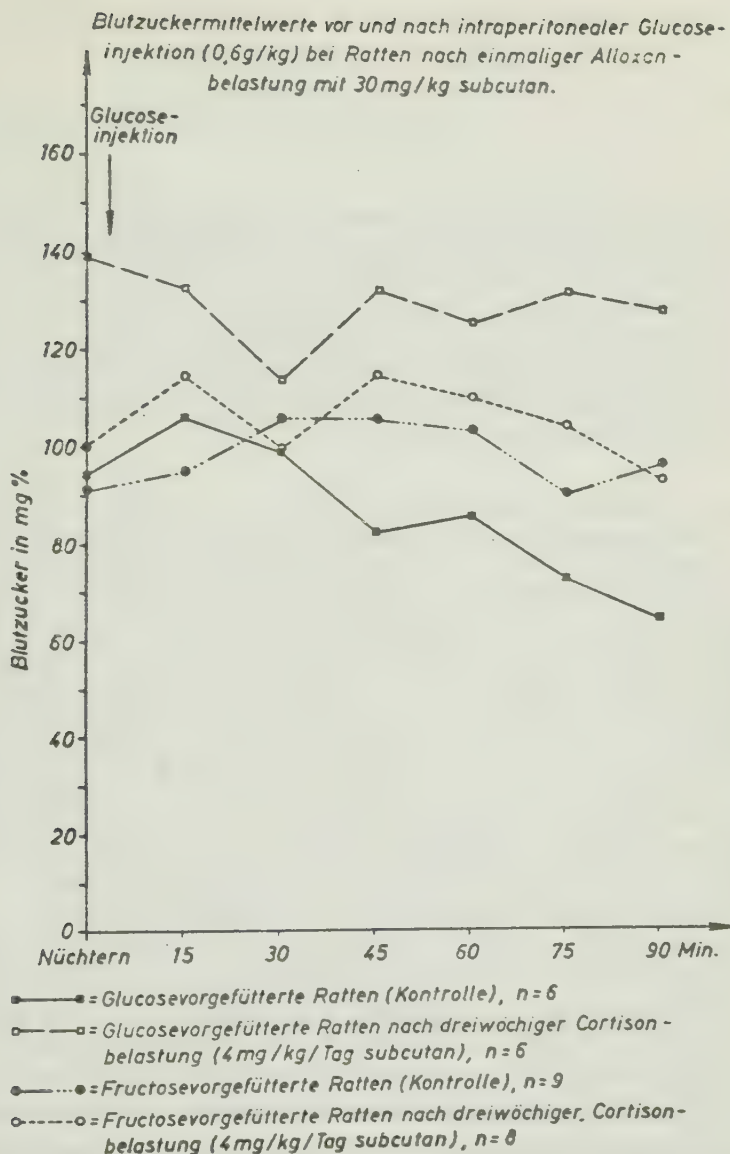


ABBILDUNG 2

IV. DISKUSSION

1. BESPRECHUNG DES SCHRIFTTUMS

Bisherige Untersuchungen zur diabetogenen Wirkung von Glucose

Bei der Suche nach Ursachen für den spontanen menschlichen und tierischen Diabetes mellitus hat man sich immer wieder gefragt, welche Bedeutung einer vermehrten Zuckerzufuhr in der Nahrung bei dieser Krankheit zukomme. Durch übertriebene Zufuhr von Glucose glaubte man eine Überlastung und Erschöpfung der Pankreasinseln und dadurch einen permanenten Diabetes auslösen zu können. So wurden schon früh Experimente angestellt, die einerseits Inselveränderungen durch langandauernde Glucosezufuhr galten, die andererseits eine Hyperglykämie als Ursache für einen spontanen Diabetes prüften (1).

Eine Vermehrung und Vergrößerung der Inseln oder beides zugleich nach reiner Zucker- oder sonstiger Kohlenhydratzufuhr ergaben Untersuchungen an Kaninchen 1899 von DIAMARE, 1907 von MARASSINI und 1899 von JAROTZKY (2, 3, 4) und Untersuchungen an Ratten 1949 durch CONN und WISSLER (5, 6). Veränderungen der Inselzellen galten weitere Untersuchungen. HOMANS und ALLEN (7, 8) sahen Degranulationen der B-Zellen bei subtotalpankreatektomierten Katzen und Hunden, welche gleichzeitig erhöhte Blutzuckerspiegel aufwiesen. Sehr wenig fuchsinophile Granula in den Pankreasinseln von Hunden, denen er Kohlenhydrate verfüttert und Glucose injiziert hatte, entdeckte SCOBLEW (9) im Gegensatz zu hungernden Tieren, in deren Inseln reichlich davon zu sehen waren. Trotz wiederholt intravenöser Glucoseinjektionen bei Kaninchen und einer dadurch hervorgerufenen hochgradigen, kurzfristigen Hyperglykämie vermochte EVANS (10) sieben Monate später nach der letzten Injektion keine Inselveränderungen nachzuweisen. Fortgesetzte intravenöse Dextroseinjektionen bei Meerschweinchen durch WÖRNER (11) ergaben keine außerordentliche Hyperglykämie, Glucosurie und Glykogenspeicherung. In diesen Experimenten betrug die Menge der infundierten Lösung (30%ige Dextrolösung plus 0,75%ige NaCl) pro Stunde, 0,71 - 1,66 g/kg Körpergewicht eines Tieres. Die Tiere wurden im Abstand von einem Tag bis zu 28 Tagen getötet und untersucht. Es zeigte sich unter anderem ein deutlicher Schwund der B-Zellgranula in den ersten 24 - 48 Stunden. Vom 4. - 5. Tag an schienen die Inseln infolge einer Vermehrung von B-Zellen aus umgewandelten Ductus- und Zentroacinärzellen zu hypertrophieren. Zum Teil fanden sich degenerative Veränderungen an den B-Zellen und Acinuszellen in Form hydropischer Vacuolisation und trüber Schwellung der Mitochondrien. Bei den Tieren, die die Injektionen länger als vier Wochen überlebten, näherten sich die Inselzellen und Acinuszellen

wieder normalen Bedingungen, obwohl bei einer Reihe von B-Zellen der Granulaverlust von Dauer zu sein schien. Ein Diabetes trat trotz 28 Tage lang währrender Injektion nicht auf.

Diese Versuche zeigen, daß eine Erhöhung des Blutzuckers die B-Zellen angreift und hydropische Degenerationen in ihnen hervorruft.

GOMORI und Mitarbeiter (12) untersuchten 1939 die Wirkung einer einzigen Glucoseinjektion (2 g/kg Körpergewicht intraperitoneal) auf die B-Zellen des Pankreas bei Meerschweinchen. Drei Stunden nach der Injektion zeigte die Blutzuckertoleranzkurve ein Maximum von 250 - 300 mg% und einen Abfall zur Norm auf ungefähr 100 mg% nach 5 - 6 Stunden. Veränderungen im Sinne einer Degranulation der B-Zellen fanden sich bei fast allen Tieren. Sie reichten von der Verminderung der Granula in einigen Zellen bis zum völligen Fehlen der Granula in allen Zellen. Die Degranulation verlief dem Anstieg und dem Abfall der Blutzuckerkurve parallel. Bei gefütterten wie bei hungernden Kontrolltieren wurden keine Degranulationen gefunden.

Die Degranulation weist auf die funktionelle Bedeutung der B-Zellen bei der Insulinsekretion hin, die abhängig vom Anstieg des Blutzuckers ist.

PETERSON (13) wiederholte 1949 die Versuche von Gomori und Mitarbeitern, indem er Ratten eine 20%ige Glucoselösung in Mengen von 0,25 - 6 g/kg Körpergewicht direkt in den linken Ventrikel injizierte. Die Ratten wurden im Abstand von fünf Minuten bis zu mehreren Tagen nach der Injektion getötet. Eine Ratte, die zwei Wochen lang 12 Einzelinjektionen von je 3 g/kg Körpergewicht erhalten hatte, zeigte einen anhaltenden Anstieg des Nüchternblutzuckers und eine bedeutende Glucosurie acht Tage lang nach Absetzen der Injektionen, also einen temporären diabetischen Status. Glucosetoleranzstudien bei Ratten 24 Stunden nach einer einzelnen Glucoseinjektion von 3 g/kg Körpergewicht zeigten eine diabetische oder potentiell diabetische Blutzuckerkurve. Eine Woche nach der Injektion war die Glucosetoleranzkurve wieder normal. Eine vorher bestehende deutliche Glucosurie verschwand schon nach acht Stunden. Histologische Untersuchungen machten deutlich, daß mit ansteigender Konzentration der Glucoselösung auch die Degranulation der B-Zellen ausgeprägter wurde. Dosen unter 1 g/kg Körpergewicht führten zu keiner degenerativen Veränderung der B-Zellen. Ratten mit degranulierten B-Zellen zeigten herabgesetzte Glucosetoleranz, erhöhte Nüchternblutzucker und Glucosurie. Nach 48 Stunden hatte sich der Inselapparat wieder erholt.

DOHAN und LUKENS (14) versuchten 1948 mit dauernder Zufuhr von Glucose bei 35 Katzen durch ständige Erhöhung des Blutzuckers eine Erschöpfung des Inselapparates herbeizuführen, die schließlich einen permanenten Pankreasdiabetes nach sich ziehen sollte. Acht von den Tieren war die lienale Hälfte des Pankreas operativ entfernt worden. Injiziert wurde eine 20%ige Glucoselösung zusammen

mit einer physiologischen Kochsalzlösung. Es erfolgten jeweils drei Injektionen täglich im Abstand von acht Stunden. Die injizierte Menge variierte zwischen 50 ccm und 420 ccm in 24 Stunden. Nach Absetzen der Injektionen wiesen von den 35 Versuchstieren zehn Katzen hydropische Degenerationen in den Langerhans'schen Inseln auf. Die übrigen 25 Tiere zeigten weder diabetische Symptome, noch ließen sich B-Zell-Degranulationen nachweisen. Viele der Tiere entwickelten ein Syndrom von Anorexie und Ataxie und starben in einem hochgradig geschwächten Zustand. Die zehn Tiere mit hydropischen Veränderungen der Inselzellen wiesen für mindestens neun und mehr Tage morgendliche Blutzuckerwerte von 149 mg% und darüber auf. Die anderen Katzen ohne Degenerationen waren höchstens acht oder weniger Tage hyperglykämisch. Die Hyperglykämie schien direkt proportional zur Dauer der Injektionszeit, zu der Höhe des Blutzuckerspiegels während dieser Zeit und zum Pankreasgewicht zu stehen. Die Blutzuckerwerte eines Tages bewegten sich bei den Tieren mit hydropischen Degenerationen des Pankreas im Durchschnitt zwischen 198 - 326 mg%, bei den Tieren ohne hydropische Veränderungen zwischen 64 mg% und 543 mg%. Weiter fiel auf, daß zwei teilpankreatektomierte Tiere und drei normale Katzen während einer Injektionsperiode von elf Tagen und weniger einen Durchschnittsblutzuckerwert von 196 mg% oder höher aufwiesen, ohne daß sie eine Degeneration der Inseln zeigten. Eine der normalen Katzen zeigte nach 105 Injektionstagen (13,9 g/kg/Tag) trotz hochgradig hydropischer Veränderung der B-Zellen keinen Diabetes. Der Blutzuckerwert betrug bei diesem Tier während der langen Injektionszeit durchschnittlich 198 mg%. Dauern- de Hyperglykämie trat bei einer intakten und bei zwei teilpankreatektomierten Katzen auf. Die intakte Katze hatte täglich 39 Tage lang - mit einer Unterbrechung vom 25. - 32. Tag - drei Injektionen (ca. 11,4 g/kg/Tag) erhalten und wies schon vor der morgendlichen Injektion hohe Blutzuckerwerte um 200 mg% auf. Nach Absetzen der Injektionen wurde die Katze 22 Tage lang beobachtet; während dieser Zeit verlor sie 0,67 kg an Gewicht; die Hyperglykämie und schwere Glucosurie bestanden fort. Am 10. Tag wurde Acetonurie verzeichnet. Am 22. Tag war das Tier deutlich geschwächt und verfallen. Es zeigte die klinischen Symptome einer Acidosis und Urämie. Histologisch fand sich eine ausgesprochene Degeneration der B-Zellen. Von den zwei teilpankreatektomierten Katzen, die ebenfalls einen permanenten Diabetes entwickelten mit einer durchschnittlichen Glucosurie von 77% der aus der Fleischdiät verfügbaren Glucose, lebte eine noch acht Tage nach Beendigung der Injektionen (16,2 g/kg/Tag) am 55. Tag. Bei der dritten Katze wurden die Injektionen (9,4 g/kg/Tag) nach 52 Tagen abgesetzt. Über die nächsten 50 Tage bestand ein schwerer Diabetes; die Glucosurie milderte sich in den darauffolgenden 32 Tagen allmählich, bis sie schließlich ganz verschwand und der Blutzucker sich wieder normalisierte. Die Inselzellen aller drei Tiere waren an Zahl und Größe vermindert und zeigten nur noch einige wenige hydropisch veränderte B-Zellen.

LINK (15) untersuchte 1953 die Wirkung wiederholter intraperitonealer Glucoseinjektionen bei Schweinen. Er injizierte 20 gesunden Schweinen zweimal täglich 20%ige Glucoselösung. Die Injektionen erfolgten in einem Zeitraum von 12 - 45 Tagen. Als Index für eine bestehende Hyperglykämie wurden Blutzuckerwerte (nach SOMOGYI vor jeder Injektion bestimmt) angesehen, die etwa doppelt so hoch oder noch höher lagen wie die Ausgangswerte vor Beginn der Versuche. Sechs Schweine entwickelten eine Hyperglykämie (Maximalwert 160 mg%), die auch nach Absetzen der Glucoseinjektionen fortbestand. Vier von diesen sechs Schweinen wurden nach 24-stündigem Fasten Glucosetoleranztesten unterworfen. Im Vergleich zu Kurven normaler Kontrolltiere, die dem gleichen Test unterzogen wurden, ergaben die gewonnenen Kurven eine deutlich verminderte Glucosetoleranz. Vier andere Schweine, die eine Hyperglykämie mit einem Maximum von 320 mg% und einem Durchschnitt von 140 mg% nach Injektionsstop beibehalten hatten, wurden plötzlich schwach und ataktisch und verfielen in einen comatösen Stupor, den Link auf die Injektionen zurückführte. Die übrigen zehn Schweine entwickelten eine Hyperglykämie von verschiedener Intensität; aber die Blutzuckerwerte näherten sich schon bald wieder den Ausgangswerten. Nur ein Schwein hatte nach Absetzen der Injektionen höhere Blutzuckerwerte als während der 17-tägigen Injektionsperiode. Am 24. Tag gebärdete sich das Tier stuporös und wurde getötet. Der Blutzuckerwert betrug 305 mg%. Die Langerhansschen Inseln zeigten keine besonderen Veränderungen. Ein Schwein wurde 46 Tage nach der letzten erfolgten Injektion beobachtet und wies am 46. Tag morgendliche Nüchternblutzuckerwerte von 117 mg% im Vergleich zu 70 mg% am Beginn des Versuches auf. Diese leichte Hyperglykämie hatte während der 46 Tage fortbestanden. Der mikroskopische Befund ergab wenige schmale Inselzellen mit geringen Granula, aber keine Anzeichen einer hydropischen Degeneration. Glucosurie und Ketonämie waren bei den meisten Schweinen flüchtig und gering.

Auf relativ geringe Insulinreserven bei Schweinen lassen Beobachtungen von CARLSON und DRENNEN (16) und EVELETH (17) schließen. GUEST (18) beobachtete bei alloxangefütterten Schweinen, daß sie in einer anschließenden Fastenperiode keine deutliche Hyperglykämie entwickelten; das weist auf eine nur geringe Glucoseogenese bei Schweinen hin. Das Schwein ist deshalb weniger abhängig von Insulin als andere Tiere, besonders Hund und Katze.

In Anlehnung an die Versuche von Dohan und Lukens prüfte THEODOSSIOU (19) 1956 an 20 Katzen die Auswirkungen fortgesetzter Glucoseinfusionen auf den Kohlenhydratstoffwechsel und die B-Zellen des Pankreas. Injiziert wurde intraperitoneal dreimal täglich eine 20%ige Glucoselösung, der pro Liter 100 mg Thiamin (Betabion forte) zugesetzt worden war. Die Bestimmung des Nüchternblutes erfolgte mehrmals vor Beginn eines jeden Versuches. 59 Nüchternblutbestimmungen an 21 noch nicht behandelten Katzen ergaben einen Durchschnittswert von 81 mg% und Schwankungen zwischen 40 ccm und 136 ccm der Glucoselösung. Dohan und Lukens beobach-

teten bei 27 normalen Katzen viermal und bei 8 teilpankreatektomierten Katzen fünfmal eine ausgesprochene hydropische Veränderung der B-Zellen. Theodossiou beobachtete das gleiche Bild bei 15 Katzen, nur einmal in klassischer Form. Das betreffende Tier zeigte über längere Zeit eine Dauerhyperglykämie zwischen 159 mg% und 385 mg%; diese normalisierte sich aber sofort nach Absetzen der Glucoseinjektionen.

Theodossiou konnte die hydropischen Degenerationen mit besonderen Färbungen einwandfrei als Speicherung von Glykogen identifizieren und so die Auffassung von DUFF und TORESON (20) bestätigen, daß der hydropischen Veränderung der B-Zellen eine Glykogenspeicherung entspricht. Bei Katzen ohne hydropische Degeneration beobachtete er flüchtige Hyperglykämien (bei einem Tier bis zu 1000 mg% vier Stunden nach der Injektion), die sich aber bis zum nächsten Morgen wieder zurückgebildet hatten. Trotz gleichartiger Diät und gleichwertiger, zum Teil schärferer Versuchsbedingungen gelang es Theodossiou nicht einen permanenten Diabetes durch Glucoseinjektionen zu erzeugen. Dohan und Lukens hatten mit einer 39 Tage lang verabreichten Dosis von 11,4 g/kg Körpergewicht einen permanenten Diabetes auslösen können. Bei anderen Tieren stellten sie nach Injektionen von 11 - 19 g/kg Glucose nur hyperglykämische Tage fest. In den Experimenten von Theodossiou lagen die Tagesdosen zum Teil höher, nämlich zwischen 8 g/kg und 27 g/kg, die ohne Unterbrechung für eine Zeit von 7 - 93 Tagen injiziert wurden. Selbst das Tier, welches 93 Tage lang täglich 14 g/kg Glucose erhalten hatte, zeigte keine dauernde Hyperglykämie und keine hydropischen Veränderungen der B-Zellen. Als Ursache für diesen Unterschied zwischen den Experimenten von Dohan und Lukens und seinen Versuchen glaubt Theodossiou die größere Widerstandsfähigkeit seiner im Freien gefangenen Katzen im Gegensatz zu den Katzen von Dohan und Lukens ansehen zu müssen.

Dohan und Lukens nahmen an, daß die durch Glucoseinjektionen erzeugten Dauerhyperglykämie die notwendige Voraussetzung für die hydropische Veränderung sei. Theodossiou deutet die Glykogenspeicherung nicht als direkte Folge der Hyperglykämie, da er Glykogentröpfchen in den B-Zellen bei Tieren fand, die nüchtern keinen einzigen hyperglykämischen Tag im Verlauf des Versuches gezeigt hatten.

VINING (21) konnte 1949 an Hündinnen durch langandauernde, nicht hyperglykämisierende intravenöse Glucoseinfusionen (bis zu 48 Tagen) eine hydropische Veränderung der B-Zellen erzeugen.

Auch die Tatsache, daß DUFF und TORESON (20) bei alloxandiabetischen Kaninchen das Bild der hydropischen Veränderung durch Insulin in kleiner Dosis, trotz Fortbestehens der Hyperglykämie (bis zu 300 mg% und darüber), zum Verschwinden bringen konnten, spricht gegen die Bedeutung der Hyperglykämie als Ursache für die hydropische Degeneration. Das Insulin bewirkt eine Entlastung der Inseln.

Theodossiou erneuert in seiner Arbeit die Vorstellung, daß die Glykogenspeicherung der B-Zellen auf eine Steigerung der Insulinbildung zurückgeht und Ausdruck einer

beginnenden Insuffizienz der Insulinproduktion ist. Nur auf diese Weise scheint sie eng mit der Höhe und Dauer der Hyperglykämie gekoppelt zu sein. Es wird also die "Hypoinsulinämie" für viel entscheidender für die Entstehung der hydro-pischen Veränderung bzw. Glykogenspeicherung gehalten als die Hyperglykämie.

So wird WARREN (22) den vorliegenden experimentiellen Beobachtungen am besten gerecht, wenn er die hydropische Veränderung als Ausdruck einer exzessiven funktionellen Überanstrengung der B-Zellen deutet, wie dies schon ALLEN (23) 1922 getan hat.

GRAFE und MEYTHALER (24) konnten zeigen, daß der Blutzucker selbst den adäquaten Reiz für die Insulinabgabe darstellt. Injizierten sie Traubenzucker in eine V. femoralis, so kam es zu einem Blutzuckeranstieg. Ließen sie hingegen Dextrose in eine Pankreasarterie einströmen, so daß sie unmittelbar mit den Inseln in Berührung kam, so stieg der Blutzucker nicht an; zum Teil sank er sogar unter den Normalwert, offenbar infolge verstärkter Insulinausschüttung. Auch BROWN und Mitarbeiter (25) sahen bei Hunden mit der gleichen Versuchsanordnung selten eine Hyperglykämie, häufig dagegen eine langandauernde Hypoglykämie.

VERZAR und KUTHY (26) führten täglich Hunden fünf Monate lang 150 g/kg Glucose zu; dabei war der Blutzucker wenig erhöht (nüchtern maximal bis zu 128 mg%); die Tiere schieden aber Zucker im Harn aus. Nach Absetzen der Zuckerkzufuhr hielt die Glucosurie noch eine Woche an.

Aus den verschiedenen Versuchsergebnissen der erwähnten Autoren läßt sich zusammenfassend schließen, daß eine endgültige Hyperplasie der Langerhansschen Inseln nach Glucoseverabreichung bei den verschiedenen Tierspezies fast nur bei Ratten eintritt. Die Carnivoren dagegen zeigen je nach Dauer der Glucosebelastung entweder eine Degranulierung oder eine hydropische Veränderung bzw. Glykogenspeicherung der B-Zellen.

Nach MARKS und YOUNG (27) und BEST und Mitarbeitern (28) führt bei Ratten die Überlastung des Inselorgans zu einer Vermehrung des Insulingehaltes des Pankreas, bei den Carnivoren hingegen zu einer erheblichen Verminderung. Bei Ratten ist es bisher weder durch Überzuckerung noch durch HVL-Hormon-Injektionen gelungen, einen permanenten Diabetes zu erzeugen, hingegen bei Carnivoren. Dieser Unterschied scheint Ausdruck für verschiedenes Regenerationsvermögen der Inseln bei den beiden Tiergruppen zu sein.

Untersuchungen über den Einfluß von Fructose auf den diabetischen Stoffwechsel

Während die Glucose schon früh das Interesse der Forscher gewonnen hatte, blieben die Besonderheiten der Fructose und ihre Bedeutung gerade für den diabetischen Organismus lange Zeit unberücksichtigt. Inzwischen liegt eine umfangreiche Literatur vor. Eine ausführliche Darstellung der biochemischen physiologischen und klinischen Probleme des Fructosestoffwechsels haben LEUTHARDT und STUHLFAUTH (29) und früher schon PLETSCHER (30) gegeben. Aus der Fülle der Untersuchungen seien kurz folgende Besonderheiten des Fructosestoffwechsels angeführt.

Die Fructose wird im Darm leicht resorbiert. Bei der Ratte wird Fructose etwas langsamer aufgenommen als Glucose (31). Jedenfalls ist, von exzessiver Aufnahme abgesehen, die Darmresorption kein begrenzender Faktor der Fructoseverwertung. Bei den einzelnen Tierarten wird die Fructose im Verhältnis zur Glucose mit verschiedener Geschwindigkeit aus dem Darm aufgenommen; auch die Umwandlung in Glucose durch die Darmschleimhaut findet in verschiedenem Umfange statt (32, 33, 34). Diese Umwandlung in Glucose ist nicht ausschließlich an die Darmschleimhaut gebunden; auch andere Gewebe sind dazu befähigt (35, 36).

Nach intravenöser Injektion verschwindet die Fructose sehr rasch aus dem Blut, rascher als Glucose unter den gleichen Bedingungen. Die rasche Aufnahme der Fructose durch die Leber und die übrigen Organe, z. B. Niere (37), die an ihrer Umsetzung beteiligt sind, ist eine der Ursachen dafür, daß der Blutfructosespiegel, selbst nach Zufuhr größerer Mengen, nie auf hohe Werte ansteigt, während gleiche Mengen Glucose, die erst nach zusätzlicher Insulinproduktion die Schranke vom extrazellulären zum intrazellulären Raum überwinden können, wesentlich höhere Blutspiegel erzeugen.

Es geht bei Fructosebelastung nur wenig Zucker in den Urin über. Dies ist bemerkenswert, da die Ausscheidungsschwelle für Fructose sehr niedrig liegt (38, 53).

Eine gegenregulatorische hypoglykämische Nachschwankung, wie sie nach Glucosezufuhr beobachtet wird, fehlt nach Fructosegaben (39).

Zufuhr von Fructose führt zu einer stärkeren CO_2 -Ausatmung als Glucose (40); verursacht ist dies durch vermehrte Bildung von Milchsäure und ihr Übertreten ins Blut. Auch das Blutpyruvat steigt wesentlich höher an als nach Glucose (30). Durch Lebervenenkatheterisierung (41, 42) hat man feststellen können, daß die Leber der hauptsächliche Bildungsort dieser Säuren ist. Es scheint demnach, daß die Fructose rascher auf die Stufe der C_3 -Säuren abgebaut wird als die Glucose. Ein signifikanter Anstieg in der Bildung von aktivierter Essigsäure durch Fructose konnte ebenfalls nachgewiesen werden (43).

Soweit die Fructose nicht abgebaut wird, kann sie in Glykogen übergehen. Die klassischen Untersuchungen von CORI und CORI (44) im Jahre 1926 zeigten, daß bei Fructosezufuhr mehr Leberglykogen gebildet wird als bei Zufuhr von Glucose.

Da die Glykogenbildung aus Fructose notwendigerweise über die Stufe der phosphorylierten Glucose führt, wird angenommen, daß Fructose in der Leber rascher phosphoryliert wird als Glucose. Nach einer Untersuchung von BERTHET und Mitarbeitern (45), die Leberschnitte mit C^{14} -Glucose - mit und ohne Zusatz von markierter Fructose - inkubierten, wird der Einbau von Glucose in das Glykogen bei Fructosezusatz stark gesteigert. Die Fructose muß also nicht selbst das Material für die Glykogenbildung liefern, sondern kann auch indirekt die Gluconeogenese beeinflussen. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Tatsache, daß nach rascher Injektion unphysiologisch hoher Lävulosemengen ein kurzfristiger Abfall der Glucose im Blut auftritt (46, 47, 48, 49). Nach FELBER, RENOLD und Mitarbeitern (50) tritt dieser "Glucosesturz" oder "Mitnahmeeffekt" (51, 52) nur bei rascher Zufuhr von großen Fructosemengen auf, welche initiale Fructosespiegel von über 100 mg% erzeugen. Eine experimentiell gesicherte Erklärung für dieses Phänomen liegt noch nicht vor.

Zu einer Störung der Glucosetoleranz im Sinne eines leichten, dem Hungerdiabetes ähnlichen Syndroms, kam es nach dreitägiger Verfütterung einer 58%igen Fructose-diät bei Ratten (53). Bei diesen Versuchen wurden die Ratten nach Absetzen der Diät einem Glucosetoleranztest unterzogen. Nach Injektion einer 40%igen Glucose-lösung (4 g/kg Körpergewicht) wurden anschließend in jeder Stunde fünf Stunden lang Blutproben entnommen und die Plasma-Hexosen nach der Methode von MENDEL und HOOGLAND (54) bestimmt. Es waren drei Versuchsgruppen gebildet worden. Bei einer Ratte, die 96 Stunden gefastet und keine Diät erhalten hatte, erreichte die Plasma-Hexose-Kurve einen Wert von 280 mg%. Bei einer Ratte, die ausschließlich 58%ige Glucosediät nach 24-stündigem Fasten bekommen hatte, überstieg die Kurve nicht 130 mg%. Der auffallende Befund war nun, daß die Ratte, der nach ebenfalls vorherigem 24-stündigen Fasten eine 58%ige Fructosediät verabreicht worden war, nach fünf Stunden einen Plasma-Glucose-Wert von 258 mg%, also einen Wert erreichte, der dem des hungernden Tieres vergleichbar ist.

Beobachtungen derselben Untersucher an mit C^{14} -Glucose und C^{14} -Fructose inkubierten Leberschnitten von Ratten, die die oben genannte Fructosediät für einen Zeitraum von 16 Stunden bis zu 14 Tagen erhalten hatten, lassen den Schluß zu, daß der nach Fructosegaben zu beobachtende Abfall der Glucosetoleranz das Ergebnis einer beeinträchtigten Leberglucokinase-Aktivität ist. Durch an drei Tagen vorgenommene Insulinverabreichung konnte der Defekt im Glucokinase-System der Leber nicht behoben werden.

CRAIG, MILLER und Mitarbeiter (55) sowie van ITALY und SHULL (56) konnten beim Menschen in einer 3 - 5 tägigen Diätperiode, in der Fructose als einziges Kohlenhydrat gegeben wurde, keine Störung der Glucosetoleranz nachweisen. Sie fanden im Gegenteil einen signifikanten Anstieg im Tempo, mit dem die peripheren

Gewebe dem Blut Glucose entnehmen. Hierbei mag es sich wohl um einen Glucosehunger der Peripherie gehandelt haben (29).

Nach MARTIN und THEILEMANN (57) ist die Blutglucosekonzentration nach Fructosegaben abhängig von der Fructosedosierung; werden Mengen über 5% des Soll-Umsatzes per os zugeführt, zeigt sich ein Anstieg, der bei Verabreichung von Mengen unter 4% des Soll-Umsatzes ausbleibt.

Die abweichenden Befunde betreffend der Blutglucosekonzentration nach Fructosebelastung sind also wahrscheinlich durch die unterschiedliche Fructosedosierung erklärbar.

Einer der wichtigsten Unterschiede zwischen Fructose und Glucose zeigt sich in ihrem Verhalten im diabetischen Organismus. Zahlreiche Untersuchungen bei Tier und Mensch haben ergeben, daß die Fructose im diabetischen Organismus gleich rasch umgesetzt werden kann wie im normalen. Einige der richtungsweisenden Versuche seien angeführt.

Schon 1893 stellte MINKOWSKI (58) eine bessere Fructose- als Glucoseverwertung beim pankreaslosen Hund fest; die Ausscheidung von Glucose und Stickstoff im Harn (Eiweißspareffekt siehe auch 59, 60, 61, 62) sank nach Fructosegaben ab; die Glykogensynthese war gesteigert.

Einen Anstieg des respiratorischen Quotienten nach Fructose beobachteten beim diabetischen Hund WEINTRAUT und LAVES (63) und VERZAR (64). Bei Leberdurchströmungsversuchen mit verschiedenen Zuckern fanden EMBDEN und ISAAC (65) beim diabetischen Hund nach Glucose keine Milchsäurebildung, wohl aber nach Fructose. Inkubation von C^{14} -Glucose und C^{14} -Fructose in Leberschnitte von normalen und alloxandiabetischen Ratten führte zu einer unveränderten Oxydation der Fructose (gemessen an der Bildung von $C^{14}O_2$) im diabetischen Organ (66). Es zeigte sich ferner bei diesen Versuchen, daß die Fettsäuresynthese im diabetischen Organismus gestört ist; weder Glucose noch Acetat gehen in der diabetischen Leber in nennenswertem Umfange in Fettsäuren über. Wurden die Tiere jedoch drei Tagelang vor den Versuchen mit Fructose gefüttert, war die Leber wieder zur Fettsäurebildung befähigt; der Defekt der Glucoseverwertung bleibt jedoch bestehen (67). Fructose selbst wird aber von der diabetischen Leber so wenig wie Glucose in nennenswertem Umfange zur Fettsäuresynthese verwendet (66). Untersuchungen von HELMREICH und Mitarbeitern (68) lassen vermuten, daß dabei die Verschiebung des Verhältnisses DPN/DPNH eine Rolle spielt. Wenn auch Fructose in der Leber normaler und diabetischer Ratten ungefähr mit gleicher Geschwindigkeit aufgenommen wird, so zeigen sich doch Unterschiede in der Art ihrer Verwertung. Im diabetischen Gewebe wird viel weniger Fructose in Glykogen übergeführt als im normalen; es geht dafür ein größerer Teil in Glucose über (69); wahrscheinlich infolge einer erhöhten Gl-6-phosphatase-Aktivität in der diabetischen Leber (70).

Bei längerer Verabreichung von Fructose an Diabetiker oder pankreatektomierte Hunde ist eine Abnahme der Toleranz festgestellt worden; es wurden größere Mengen Fructose als Extraglucose im Urin ausgeschieden (71, 72).

Kurzzeitige Belastungsversuche mit Fructose bei Diabetikern und die daraufhin erfolgte Prüfung der Urinzuckerausscheidung führten zu dem Ergebnis, daß bei leichtem Diabetes die Glucosurie verschwindet, bei schwerem Diabetes jedoch ansteigt (38, 50, 73, 74, 75, 76). Je nach Schwere bzw. Typ des Diabetes und je nach der pro Zeiteinheit zugeführten Menge von Fructose kommt es zur Gluconeogenese aus der in allen Fällen normal schnell oder sogar beschleunigt von der Leber aufgenommenen Fructose und so zu einem Blutzuckeranstieg (76).

Die erwähnten Experimente machen deutlich, daß Belastungen ausschließlich mit Fructose in Abhängigkeit von der zugeführten Dosis zwar einen schon bestehenden Diabetes zu verschlechtern bzw. auch zu bessern vermögen, jedoch bei gesunden Menschen und Tieren bisher nicht zu einem permanenten Diabetes geführt haben.

Untersuchungen zur Auslösung eines Alloxandiabetes

Nach der Besprechung der sekundären B-Zellveränderungen durch exzessive Glucosezufuhr und der Besonderheiten des Fructosestoffwechsels im gesunden und diabetischen Organismus sei kurz auf die zytotoxische Wirkung des Alloxans eingegangen, dessen B-Zellgiftigkeit 1943 von DUNN, SHEEHAN und Mc LETCHIE (77) entdeckt wurde.

Die Erzeugung eines Diabetes mit Alloxan gelang erstmalig GOLDNER und GOMORI (78, 79) sowie BAILEY und BAILEY (80) an Hunden und Kaninchen. In der folgenden Zeit wurden mit Alloxan bei fast allen darauf untersuchten Tierarten B-Zellnekrosen und ein Diabetes erzeugt.

Die optimale diabetogene Dosis ist für das einzelne Tier, wie auch für die Gattung verschieden. Bei Kaninchen liegen die Dosen normalerweise zwischen 150 und 200 mg/kg Körpergewicht, aber auch Mengen von 100 mg/kg können schon einen Diabetes hervorrufen (81). Bei Hunden ließ sich mit Mengen von nur 50 - 75 mg/kg ein typischer Diabetes erzeugen, ohne daß die sonst häufig beobachteten Nierenschädigungen nachzuweisen waren. Höhere Dosierungen verursachten ein diabetisch-urämisches Syndrom, an dem die Tiere starben. Mengen unter 25 mg/kg erwiesen sich in einer einzigen Injektion als wirkungslos (82). Subcutane Injektionen von 150 - 200 mg/kg Alloxan haben bei Ratten einen diabetogenen Affekt.

Das morphologische Bild der akuten Alloxanschädigung an den Inseln ist für alle Spezies gleich; es kommt bereits nach 5 - 10 Minuten zur Degranulierung mit anschließenden Plasmaverklumpungen der B-Zellen, der nach 1 - 2 Stunden eine Kernpyknose folgt. Nach etwa fünf Stunden beginnt eine Auflösung und Resorption

der geschädigten B-Zellen, die nach 24 - 48 Stunden abgeschlossen ist. Diese akute Phase ist von charakteristischen Blutzuckerschwankungen begleitet; ihr folgt die diabetische Dauerhyperglykämie. In diesem Stadium findet man verkleinerte Inseln, die je nach Alloxandosis allein aus A-Zellen oder noch einem Rest erhaltener B-Zellen bestehen. In jedem Falle ist die A/B-Zellrelation zur A-Zellenseite verschoben. Die überlebenden B-Zellen zeigen eine Kernvergrößerung als Zeichen ihrer vermehrten Belastung. Hydropisch veränderte B-Zellen, also Glykogeninfiltrationen gehören nicht zum Initialstadium des Alloxandiabetes. Sie kommen erst nach längerer Dauerhyperglykämie an denjenigen B-Zellen zur Beobachtung, die die Alloxanschädigung überlebt haben, und müssen als sekundäre Veränderungen aufgefaßt werden (20).

Besonders Kaninchen (83, 84), Ratten (85) und Hamster (86) neigen zu Spontanremissionen, die am besten mit einer B-Zellneubildung zu erklären sind. Bei der Ratte sind dabei sog. A-Zellplasmodien beschrieben worden, die nach FALLER (87) teilweise in B-Zellen übergehen sollen. Bei Hunden fand sich niemals eine Umwandlung von A-Zellen in B-Zellen (88).

Die Schwere des Alloxandiabetes ist allein abhängig vom Ausmaß der B-Zellzerstörung, also der noch verbliebenen Möglichkeit zur Insulinproduktion (85). Bei jungen Tieren ist eine Neigung zu Spontanheilungen zu beobachten.

Untersuchungen zum diabetogenen Effekt der Corticosteroide

Erste Hinweise auf die maßgebliche Rolle der Nebennierenrinde in der Genese der diabetischen Stoffwechselstörung gab die Entdeckung, daß Injektionen von NNR-Extrakten die Stoffwechselsituation pankreatektomierter Hunde verschlechterten und umgekehrt Adrenalektomie den Pankreas- und Alloxandiabetes bei Hund und Katze zum Verschwinden bringen konnte (89, 90, 91, 92). Bei teilpankreatektomierten Ratten wurden ähnliche Erscheinungen beobachtet.

Die diabetogene Wirkung der NNR-Extrakte ist an die Steroidhormone, in erster Linie an Cortison und Hydrocortison geknüpft; während Corticosteron und Dehydrocorticosteron wesentlich schwächer wirksam sind.

HAUSBERGER und RAMSEY (93) untersuchten die Wirkung von Cortison auf Blut- und Urinzucker, Stickstoffausscheidung, Fettablagerung und Veränderungen der Langerhansschen Inseln bei Meerschweinchen. Es wurden täglich 2,5 mg/kg Körpergewicht Cortisonacetat injiziert. Nach einigen Tagen ließ sich bei den Tieren histologisch eine partielle Degranulation der B-Zellen und eine beträchtliche Inselhypertrophie nachweisen. Erhöhung der Dosis auf 10 - 15 mg/kg täglich hatte eine vermehrte Fettablagerung mit Anstieg des Körpergewichtes zur Folge. Es traten Hyperglykämie und Glucosurie auf. Die Inselzellen waren ungewöhnlich hyper-

trophiert und die B-Zellen vollkommen degranuliert. Zusätzlich fand sich eine deutliche hydropische Degeneration. Diese schwere diabetische Stoffwechselsituation hielt mehrere Wochen an. Nach Absetzen der Cortisonbehandlung sank das Körpergewicht, und der Diabetes verschwand langsam. Die vergrößerten B-Zellen gewannen wieder ihre normale Größe; die hydropisch degenerierten Zellen erholten sich hingegen nicht.

Ausgeprägte diabetogene Wirkungen erzielten INGLE und Mitarbeiter (94, 95), DORFMAN und andere (96) und PABST und andere (97) mit Hilfe von synthetischen NNR-Hormonen. Bei Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen und Rhesusaffen zeigten sich die Wirkungen der Corticosteroide besonders deutlich und manifestierten sich in Glucosurie, Hyperglykämie, Leberglykogenanstieg und negativer Stickstoffbilanz. Ingle verabreichte an Ratten hohe Kohlenhydratdiät (ca. 15 g KH/Tag) und verglich Ratten, die über längere Zeit täglich 5 mg Cortison (ca. 20 mg/kg Körpergewicht) erhalten hatten, mit Ratten, die teilpankreatektomiert waren, im Hinblick auf ihre Insulinresistenz nach Insulingaben über mehrere Tage. Es erwies sich der Steroiddiabetes bei Ratten augenscheinlich als resistenter gegenüber dem Pankreasdiabetes. Vor der Injektion mit Steroiden tolerierten alle der normalen Tiere die hohe Kohlenhydratdiät, ohne eine Hyperglykämie zu entwickeln. Nach Absetzen der Steroidinjektionen wurden die Blutzuckerwerte wieder normal.

Die pathologischen Veränderungen am Inselgewebe des Pankreas von Kaninchen wurden 1955 durch LAZARUS und Mitarbeiter (98) nach Gaben von Cortison untersucht. Über einen Zeitraum von drei Tagen bis zu sechs Wochen wurden Kaninchen 12,5 - 75 mg Cortisonacetat intramuskulär verabreicht. Es trat eine fortschreitende Glucosurie auf mit einem Maximum am 5. - 9. Tag, die dann zurückging. Mit Erhöhung der Dosis stieg auch der Zuckerspiegel höher. Er ging aber später wieder auf niedrigere Werte zurück. Die Autoren sahen eine gesteigerte mitotische Aktivität der B-Zellen und deren Degranulation; bei stärkerer Ausprägung des Diabetes und längerer Dauer zeigten sich Glykogeninfiltrationen. Diese Erscheinungen halten sie für eine Reaktion des Gewebes auf die Hyperglykämie. Die proliferative Aktivitätssteigerung ist ihrer Meinung nach durch die direkte Wirkung des Cortisons auf das Pankreas verursacht.

Bekanntlich ist bei körperlicher Belastung, unter anderem bei Fieber und Traumen, durch die Ausschüttung von Steroid-Hormonen die Neigung der Leber zur Gluconeogenese erhöht. Aus diesem Grunde kann bei derartigen Zuständen auch eine vermehrte Glucoseneubildung aus Fructose beobachtet werden (30, 99).

Daß es bei adrenaletomierten diabetischen Tieren unter Anwendung von NNR-Hormonen zu einem größeren Anstieg der Gl-6-phosphatase-Aktivität als bei normalen Tieren kommt, zeigten ASHMORE, RENOLD und Mitarbeiter (70); Injektionen von Insulin in vivo lassen die Aktivität abnehmen, NNR-Hormone lassen sie wieder ansteigen. Nach diesen Autoren führt die Anwendung von Corticosteroiden

bei adrenaletomierten diabetischen Tieren zu einer gesteigerten Gluconeogenese, auf die hin auch die Aktivität der Leberphosphatase ansteigt. So liegt zunächst der Schluß nahe, daß eine gesteigerte Glucoseproduktion die direkte Folge einer gesteigerten Gl-6-phosphatase-Aktivität beim diabetischen Tier ist. Zwischen der Höhe der Blutzuckerkonzentration und der Gl-6-phosphatase-Aktivität scheinen jedoch keine direkten Beziehungen zu bestehen. Nach den Untersuchungen der Autoren ist es augenscheinlich, daß die Blutzuckerwerte sich verändern können, ohne daß irgendeine meßbare Veränderung der Leberphosphataseaktivität nachweisbar wird; denn fastende normale, fastende diabetische und gefütterte normale Tiere zeigten annähernd die gleichen Leber-6-phosphatase-Werte. Gegenüber letzteren haben fastende normale Tiere einen Blutzuckermittelwert von 60 mg%, diabetische Tiere von 250 mg% und gefütterte normale Tiere von 100 mg%. Es ist ferner sicher, daß die Lebergluconeogenese und die Gl-6-phosphatase-Aktivität während der Periode des Blutzuckerabfalles nach Insulinverabreichung nicht vermindert werden. Die Abnahme der Blutzuckerkonzentration nach Insulingaben ist offensichtlich als Folge der unmittelbaren Insulinwirkung auf die periphere Verwertung der Glucose anzusehen. Der Blutzuckerkonzentrationsanstieg, der bei adrenaletomierten diabetischen Tieren unter Corticosteroidanwendung beobachtet wird, ist von einem Anstieg des Pyruvateinbaues in das Glucosemolekül begleitet, dagegen nicht von einer Erhöhung der Leberphosphataseaktivität; denn wie Versuche bei solchen Tieren zeigen, gehen die gesteigerte Glucoseneubildung und die herabgesetzte Fettsynthese - als charakteristische Anzeichen der diabetischen Stoffwechselstörung - nach NNR-Hormongaben dem Anstieg der Phosphatase-Aktivität voraus. Jedoch halten die Autoren die Annahme für berechtigt, daß die Gl-6-phosphatase-Aktivität direkt den relativen Einbau von Gl-6-phosphat in Glucose und Glykogen reguliert. Die Eigenregulation des Blutzuckerniveaus wird im wesentlichen durch das Glucagon und das Insulin besorgt; lediglich im Notfall scheint Adrenalin, besonders in Stress-Situationen, in die Stoffwechselregulation einzuspringen.

WEIL-MALHERBE (100) verglich den Einfluß von Dextrose und Lävulose in Bezug auf Störungen des blutzuckerregulierenden Hormongleichgewichtes. Unter Verabreichung von Dextrose kam es zu Erhöhungen der Blutadrenalinwerte bis auf 120% der Ausgangskonzentration (durchschnittlich bis auf 55%) und dadurch eventuell auch zu einer "Stress-Situation" mit Ausschüttung von ACTH und Hydrocortison; während unter Fructose keine Veränderungen zu beobachten waren.

Fructose übt hingegen auf die Steroid-Synthese einen deutlich aktivierenden Einfluß aus. Nach Untersuchungen von STUHLFAUTH, PROSIEGEL und Mitarbeiter (101) läßt sich nämlich bei bereits laufender Stimulierung der Nebennierenrinde durch ACTH mit zusätzlichen Gaben von Fructose (aber auch von Citronensäure und Glutaminsäure) ein deutlicher Anstieg der Harn corticoide erzielen; intravenöse Fructoseinfusionen gestatteten auch die Halbierung der ACTH-Dosis bei gleichbleibendem klinischen Effekt.

Dagegen vermag Fructose die in der Leber des diabetischen Tieres erhöhte Cholesterinsynthese zur Norm zurückzuführen (102, 103); möglicherweise führen die aus der Fructose stammenden Intermediärprodukte zu einer Umstellung in der Weiterverarbeitung des Cholesterins besonders in der Nebennierenrinde (29).

Einen verstärkten Pyruvat-Anstieg bei Fructosebelastung nach Cortisongaben fanden PLETSCHER (104) und HEIN-SEKULA und SIEDEK (105); dies wurde von FRAWLEY (106) nach Hydrocortisongaben bestätigt.

Die Fructosetoleranz selbst scheint von den Glucocorticoiden wirklich unabhängig zu sein (107); PAPPER, SAXON und Mitarbeiter (107) fanden nämlich nach der hohen Gabe von 200 mg Cortisonacetat bei 10 Versuchspersonen, denen die unphysiologisch hohe Dosis von 50 g Fructose intravenös in 20 Minuten verabreicht worden war, keine Störung der Fructosetoleranz, eher eine leichte Steigerung. Die dabei anfallende "Überschuß"-Glucose unterlag natürlich dem Einfluß der Glucocorticoide. Diese unter hoher Geschwindigkeit infundierte unphysiologische Fructosemenge führte zu einem Anstieg des Blutglucosespiegels; diese Reaktion wurde durch Cortison ganz offensichtlich vergrößert.

Zusammenfassend ergibt sich aus diesen Experimenten, daß der Steroiddiabetes gekennzeichnet ist durch hochgradige Insulinresistenz, erhebliche Glucosurie bei nur geringer Hyperglykämie, hohe Lactat- und Pyruvatwerte im Blut, Tendenz zum Verschwinden im Hungerzustand, Neigung zu Fettansatz und sekundärer Inselhypertrophie mit vermehrter Insulinsekretion. Auf dieser kompensatorischen Insulinüberproduktion beruht nach FRAWLEY (106) die Neigung des Steroiddiabetes zu spontaner Rückbildung.

2. DISKUSSION DER EIGENEN ERGEBNISSE

Wie aus der Literatur hervorgeht, ist es bisher nicht gelungen, bei Ratten durch langzeitige Glucosezufuhr einen permanenten Diabetes zu erzeugen.

Wörner hatte durch 28-tägige Verabreichung von 0, 71 - 1, 66 g/kg Glucose pro Tag bei Meerschweinchen keinen diabetogenen Effekt zu erzielen vermocht. Einen temporären, acht Tage währenden, diabetischen Status erreichte Peterson innerhalb von zwei Wochen durch zwölf Einzelinjektionen von je 3 g/kg Glucose bei einer Ratte. Bei den Versuchen von Dohan und Lukens zeigte eine der normalen Katzen nach 105 Injektionstagen von 13, 9 g/kg/Tag Glucose keinen Diabetes. Eine andere Katze, die täglich ca. 11, 4 g/kg Glucose 39 Tage lang - mit Unterbrechung vom 25. - 32. Tag - erhalten hatte, entwickelte nach Absetzen der Injektionen einen 22 Tage lang währenden Diabetes. Theodossiou konnte ebenfalls bei Katzen, trotz gleichartiger Diät und gleichwertiger, zum Teil schärferer Versuchsbedingungen als bei den Versuchen von Dohan und Lukens, keinen permanenten Diabetes

durch Glucoseinjektionen erzeugen. Eine Katze, die ebenfalls 39 Tage lang täglich 14 g/kg Glucose erhalten hatte, zeigte keine dauernde Hyperglykämie und keine hydropische Veränderung der β -Zellen. Fünf Monate lange Verabreichung von täglich 150 g/kg Glucose an Hunde durch Verzar und Kuthy führte zu einer nur mäßigen Erhöhung des Blutzuckers und zu einer Glucosurie, die eine Woche nach Absetzen der Zuckerzufuhr anhielt.

In Abhängigkeit von der Dauer der Glucosezufuhr und der verabreichten Menge zeigen diese Versuche große individuelle Schwankungen. Ein diabetogener Einfluß der Dauer der Glucosezufuhr auf die Glucosetoleranz läßt sich aus diesen Versuchen jedenfalls nicht ableiten.

Im Vergleich zu den angeführten Dosierungen betrug die tägliche Glucosedosis in den eigenen Versuchen ca. 2 g/kg Körpergewicht und weniger. Die Dosierung wurde bewußt niedrig gehalten, um gerade die Dauerwirkung der Glucosezufuhr auf die Glucosetoleranz zu ermitteln. Peterson konnte bei Ratten mit Injektionen von 2 g/kg Glucose nur geringe B-Zell-Degranulationen eine Stunde nach der Injektion nachweisen, die sich in spätestens 24 Stunden aber wieder zurückgebildet hatten. Dosen unter 1 g/kg erwiesen sich als wirkungslos. Gomori und Mitarbeiter hatten mit einer einzelnen Dosis von 2 g/kg Glucose bei Meerschweinchen Blutzuckertoleranzkurven mit einem Maximum von 250 - 300 mg% und einen Abfall zur Norm auf ungefähr 100 mg% nach 5 - 6 Stunden erzielt. Es darf als sicher gelten, daß die Ratte über ein ausgezeichnetes Regenerationsvermögen der Inseln verfügt. Wie die eigenen Versuche verdeutlichen (siehe Abbildung 1), ist selbst nach 18-monatiger Verabreichung von ca. 2 g/kg Glucose keine diabetische Stoffwechselselbstörung zu erzeugen. (abgesehen von Ratte Nr. 6, Tabelle 1, die einen Maximalwert von 288 mg% aufweist. Da diese Ratte, wie alle anderen Tiere, nach der letzten Blutentnahme getötet wurde, konnte leider kein Kontrollbelastungstest zur Sicherstellung der diabetischen Stoffwechsellaage durchgeführt werden.)

Belastungen ausschließlich mit Fructose haben bisher bei Tier und Mensch nur in unphysiologisch hohen Dosen eine Verschlechterung der Glucosetoleranz zur Folge gehabt. Die ausgezeichnete Tolerierung der Fructose auch durch den diabetischen Organismus gilt als bewiesen. Aus der Literatur ist nicht bekannt, daß Fructose in Mengen von 2 g/kg einen diabetogenen Effekt ausübt. Ungefähr diese Dosis wurde in den eigenen Experimenten über 18 Monate verabreicht. Die lange Dauer der Fructosezufuhr hat sich ebenfalls nicht ausgewirkt (siehe Abbildung 1). Im Langzeitversuch ist im Verhalten zwischen Glucose und Fructose kein Unterschied zu verzeichnen.

Daß sich mit Alloxan in Abhängigkeit von der Dosierung durch Schädigung der β -Zellen ein Diabetes erzeugen läßt, ist in der Literatur genügend berichtet wor-

den. Bei Hunden führten Mengen von 50 - 75 mg/kg Alloxan zu einem Diabetes. Dosen unter 25 mg/kg erwiesen sich in einer einzigen Injektion als wirkungslos. Bei Ratten hatten Injektionen von 150 - 200 mg/kg Alloxan einen diabetogenen Effekt.

In den eigenen Versuchen sollte mit einer Dosis von ca. 30 mg/kg Alloxan nur eine leichte Provokation durch Teilalloxanisierung der B-Zellen erreicht werden. Da bei Ratten und jungen Tieren nach Alloxangaben B-Zellneubildungen, also Spontanheilungen, beschrieben worden sind, ist nicht von der Hand zu weisen, daß sich die in den eigenen Versuchen verabreichte Alloxandosis nicht ausgewirkt hat. Die Blutzuckermittelwerte der glucose- bzw. fructosevorgefütterten Tiere zeigen nach Alloxanverabreichung (siehe Abbildung 2) jedenfalls keinen auffallenden Unterschied zu den Kurven der nichtalloxanisierten Tiere (siehe Abbildung 1).

Der diabetogene Effekt des Cortisons ist hinreichend bekannt. Hausberger und Ramsey erzielten mit einer Dosis von 2,5 mg/kg Cortisonacetat bei Meerschweinchen nach einigen Tagen partielle Degranulationen der B-Zellen und eine beträchtliche Inselhypertrophie. Nach Erhöhung der Dosis auf 10 - 15 mg/kg konnten sie eine schwere diabetische Stoffwechselstörung für mehrere Wochen aufrechterhalten. Versuche von Ingle, der an Ratten eine hohe Kohlenhydratdiät (ca. 15 g/Tag) und über längere Zeit täglich ca. 20 mg/kg Cortison verabreichte, ergaben ausgeprägte diabetogene Wirkungen. Vor der Cortisoninjektion hatten die Tiere die hohe Kohlenhydratdiät toleriert, ohne eine Hyperglykämie zu entwickeln.

Mit den in den eigenen Versuchen drei Wochen lang injizierten Mengen von täglich 4 mg/kg Cortison war nur eine Verschärfung der Versuchsbedingungen beabsichtigt. In Abbildung 2 sind die Kurven der alloxanisierten Tiere nach Cortisongaben im Vergleich zu Kurven von teilalloxanisierten Tieren ohne Cortisoninjektionen leicht erhöht. Weiter fällt auf, daß in Abbildung 1 die Kurve der fructosevorgefütterten Ratten nach Cortisongaben etwas über der Kurve der glucosevorgefütterten Tiere nach Cortisoninjektionen gelegen ist; letztere hält sich jedoch mit ihren Maximalwerten sogar unter der Kurve der glucosevorgefütterten Tiere, die weder Alloxan noch Cortison bekommen hatten. Auf Grund dieser Widersprüche und der Tatsache, daß sich die genannten Unterschiede nicht statistisch absichern lassen, kann man schließen, daß zwischen glucose- und fructosevorgefütterten Tieren - gleichgültig mit welcher zusätzlichen Belastung - keine Unterschiede bestehen.

Die Versuchstiere wurden bei maximaler Belastung zwei potentiell diabetogenen Noxen in unterschwelliger Dosierung ausgesetzt, nämlich der Applikation von Alloxan und Cortison. Um eine mögliche Beeinträchtigung des Kohlenhydrat-Stoffwechsels durch Langzeitgaben von Glucose zu ermitteln, wurde ein Teil der Tiere mit Glucose belastet, ein anderer mit der gewiß nicht diabetogen wirksamen Fructose. Als zusätzliche Provokation wurde am Ende der Versuche - nach-

Jem der Harn aller Tiere niemals Glucose aufwies - eine Glucosebelastungsprobe mit ca. 0,6 g/kg Glucose durchgeführt. Es zeigt sich, daß im Großen und Ganzen die Blutzuckernüchternwerte der Belastungsvarianten höher als bei unbelasteten Tieren sind, und ferner ein nur mäßiger oder überhaupt kein Anstieg nach Glucose- oder Fructosebelastung.

Da der nachteilige Effekt der Glucose auf den beeinträchtigten Kohlenhydrat-Stoffwechsel feststeht (Verbot von Süßigkeiten usw. für Diabetiker), von der Fructose hingegen bekannt ist, daß sie in kleinen Mengen über den Tag verteilt auch vom Diabetiker gut vertragen wird, kann aus dem gleichartigen Verhalten von Glucose und Fructose in den eigenen Versuchen geschlossen werden, daß diese Glucose-Langzeitbelastung trotz zusätzlicher Provokationen mit Alloxan und Cortison nicht diabetogen wirkt.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit sollte die umstrittene Frage, ob sich mit Zufuhr größerer Glucosemengen im Langzeitversuch durch eine Überlastung des Inselapparates ein permanenter Diabetes auslösen läßt, an Ratten klären. Zum Vergleich wurde Fructose verfüttert. Durch Verabreichung von diabetogenen Noxen, wie Alloxan und Cortison, sollte bei einem Teil der Tiere die Ausprägung einer diabetischen Stoffwechselstörung begünstigt werden.

Aus der Literatur geht hervor, daß es bisher nur in einem einzigen Fall gelungen ist, durch Glucose-Dauerbelastung bei gesunden Tieren einen permanenten Diabetes zu erzeugen. Pankreasvorgeschädigte Tiere zeigten bei ständiger Erhöhung des Blutzuckers eine latent diabetische oder diabetische Stoffwechsellage, die aber zur raschen Normalisierung neigte, falls die Versuchstiere die extremen Belastungen überlebten. Die histologischen Befunde ergaben Inselveränderungen, die eindeutig als Glykogeneinlagerungen identifiziert werden konnten. Infolge eines sehr guten Regenerationsvermögens der Pankreasinseln bei Ratten konnte bei dieser Spezies - im Gegensatz zu Carnivoren, die über geringere Insulinreserven verfügen - bisher durch Glucosezufuhr kein permanenter Diabetes erzielt werden. Die bessere Verwertung von Fructose als von Glucose im gesunden und diabetischen Organismus wurde eindeutig belegt, ebenso die Erzeugung eines Diabetes durch Alloxan und Cortisongaben.

In den eigenen Experimenten vermochte die 18-monatige Verfütterung von täglich ca. 2 g/kg Glucose - bzw. im Vergleich dazu von gleichen Fructosemengen - trotz zusätzlicher Provokation mit Injektionen von 30 mg/kg Alloxan und dreiwöchiger Verabreichung von 4 mg/kg Cortison täglich, keinen Diabetes bei Ratten auszulösen. Wegen der erwiesenen Tatsache, daß Glucosegaben bei Diabetikern

zu einer Verschlechterung der Toleranz führen, Fructose jedoch in kleinen Mengen auch vom Diabetiker gut vertragen wird, spricht gerade das gleichartige Verhalten der glucose- und fructosevorgefütterten Tiere in den eigenen Versuchen gegen den diabetogenen Effekt dieser Glucose-Langzeitbelastung.

Herrn Privatdozent Dr. H. MEHNERT
danke ich für die Überlassung des Themas
und seine freundliche Unterstützung
beim Fortgang der Arbeit.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. Brinkmann, K.E.: Inaugural-Dissertation, München 1962
2. Diamare, V.: Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Physiolog. 16 (1899)
3. Marassini, A.: Arch. Ital. de Biol. 48 (1907) 369
4. Jarotzky, A.: Virch. Arch. 156 (1899) 409
5. Conn, J. W.: Proc. Am. Diab. Assu. 9 (1949) 61
6. Wissler, R.; Findler, J.; Frazier, L.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 71
(1949) 308
7. Homans, J.: J. Med. Res. 30 (1914) 49
8. Allen, M.: Glucosuria and Diabetes. W.M. Leonard, Boston (1913)
9. Scobolew, L.W.: Centr. allg. Path. u. path. Anat. 11 (1900) 202
10. Evans, C.: J. Physiol. 77 (1933) 189
11. Wörner, A.: Anat. Rec. 71 (1938) 33
12. Gomori, G.; Friedmann, N.B.; Caldwell, D.W.: Proc. Soc. Exper.
Biol. Med. 41 (1939) 567
13. Peterson, C. A.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 70 (1949) 352
14. Dohan, F.C.; Lukens, F. D. W.: Endocrinology 42 (1948) 244
15. Link, R.P.: Amer. J. Vet. Res. 14 (1953) 150
16. Carlson, A.J.; Drennen, F.M.: J. Biol. Chem. 13 (1912) 465
17. Eveleth, d.F.: J. Biol. Chem. 104 (1933) 559
18. Guest, G.A.: Cincinnati, Ohio personal communication (1950)
19. Theodossiou, A.: Beitr. z. path. Anat. 116 (1956) 369
20. Duff, G.; Toreson, W.: Endocrinology 48 (1951) 298
21. Vining, K.K.: J. Lab. a. cli. Med. 34 (1949) 1760
22. Warren, S.H.; Le Compte, P.H.: The pathology of diabetes mellitus,
Philadelphia (1952)
23. Allen, J.: J. Metab. Res. 1 (1922) 5; 75
24. Grafe, E.; Meythaler, F.: Arch. exper. Path. u. Pharm. 125 (1927) 181

25. Brown, E.M.; Dohan, F.C.; Freedmann, L.R.; De Moor, P.; Lukens, F.D.
Endocrinology 50 (1952) 644
26. Verzar, F.; Kuthy, A. von: Arch. f. d. ges. Physiol. 225 (1930) 606
27. Marks, H.P.; Young, F.G.: Lancet 1 (1940) 493
28. Best u. Mitarbeiter: J. Physiol. 97 (1939) 200
J. Physiol. 101 (1942) 17
29. Leuthardt, F.; Stuhlfauth, K.; Mediz. Grundlagenforschung
Bd. III (1960) 415
30. Pletscher, A.: Helv. Med. Acta 20 (1953) 100
31. Cori, C.F.; Cori, G.T.: J. Biol. Chem. 76 (1927) 755
32. Wilbrandt, W.; Laszt, L.: Biochem. Zschr. 259 (1933) 398,
33. Kiyasu, J.; Chaikoff, I.L.: J. Biol. Chem., Baltimore 224 (1957) 935
34. Salomon, L.; Johnson, J.E.: Arch. Biochem. Biophys. 82 (1959) 179
35. Cori, G.T.; Ochoa, S.; Slein, M.W.; Cori, C.F.: Biochem. biophys.
acta 7 (1951) 304
36. Chernik, S.S.; Chaikoff, I.L.; Abraham, S.: J. Biol. Chem. 193
(1951) 793
37. Reinecke, R.M.: Am. J. Physiol. 141 (1944) 669
38. Miller, M.; Drucker, W.R.; Owens, J.E.; Craig, J.W.; Woodward, H.:
J. clin. Invest. 31 (1952) 115
39. Seige, K.: Dtsch. Zschr. Verdauungskrankh. 12 (1952) 235
40. Johannsen, S.E.: Scand. Arch. Physiol. 16 (1904) 263
41. Craig, J.W.; Drucker, W.R.; Miller, M.; Owens, J.E.; Woodward, H.;
Broofmann, B.; Pritchard, W.H.:
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 78 (1951) 698
42. Mendelhoff, A.J.; Weichselbaum, T.E.: Metabolism 2 (1953) 450
43. Helmreich, E.; Goldschmidt, S.F.; Lamprecht, W.; Ritzl, F.:
Zschr. physiol. Chem. 292 (1953) 184
44. Cori, C.F.; Cori, G.T.: J. Biol. Chem. 70 (1926) 577
45. Berthet, J.; Jacques, P.; Mennemane, G.; De Duve, C.: Arch. Intern.
Physiol. 62 (1954) 284

46. Leubner, H.; Gabl, F.: Wien, Zschr. inn. Med. 29 (1948) 545
47. Siedek, H.; Burian, K.; Myslivec, O.: Wien. klin. Wschr. 59 (1947) 842
48. Pletscher, A.; Fahrländer, H.; Staub, H.: Zschr. physiol. pharm. acta 9
(1951) 46
49. Stuhlfauth, K.: Ärztl. Forschg. 5, Wörishofen (1951) 414
50. Felber, J.P.; Renold, A.E.; Zahnd, G.R.: Mod. Probl. Pädiatr. 4
(1959) 467
51. Patschke, K.: Klin. Wschr. 33 (1955) 390
52. Strauß, E.; Hiller, J.: Dtsch. Ges. inn. Med. (1951) 228
53. Hill, R.; Baker, N.; Chaikoff, I.L.: J. Biol. Chem. 209 (1954) 705
54. Mendel, B.; Hoogland, P.L.: Lancet 2 (1950) 16
55. Craig, J.W.; Miller, M.; Drucker, W.R.: J. clin. Invest. 34 (1955) 928
56. Italy, Th.B. van; Shull, K.H.: J. Laborat. clin. Invest., S. Louis
50 (1957) 391
57. Martin, R.W.; Theilemann, W.: Klin. Wschr. 21 (1942) 217
58. Minkowski, O.: Arch. exper. Path. Pharm., Leipzig 31 (1893) 85; 189
59. Elman, R.; Pareira, M.D.; Conrad, E.S.; Weichselbaum, T.E.;
Monreaf, S.A.; Wren, Ch.:
Ann. Surgery 136 (1952) 635
60. Albanese, A.A.; Arnold, W.M.; Hays, D.R.; Belmont, A.; Orto, L.;
Di Lallo, R.: Metabolism 3 (1954) 532
61. Aebi, H.: Bibl. Pädiatr., Basel 70 (1959) 503
62. Geiger, E.; Pinsky, J.J.: Metabolism 4 (1955) 166
63. Weintraut, W.; Laves, E.: Zschr. physiol. Chem. 19 (1894) 603; 629
64. Verzar, F.: Biochem. Zschr. 66 (1914) 75
65. Embden, G.; Isaak, S.: Zschr. physiol. Chem. 99 (1917) 297
66. Chernik, S.S.; Chaikoff, I.L.: J. Biol. Chem. 188 (1951) 389
67. Baker, N.; Chaikoff, I.L.; Schusdek, A.: J. Biol. Chem. 194 (1952) 435
68. Helmreich, E.; Holzer, H.; Lamprecht, W.; Goldschmidt, S.T.:
Zschr. physiol. Chem. 297 (1954) 113

69. Renold, A.E.; Hastings, A.B.; Nesbett, F.B.: J. Biol. Chem. 209 (1954) 687
70. Ashmore, J.; Hastings, A.B.; Nesbett, F.B.; Renold, A.E.:
J. Biol. Chem. 218 (1956) 77
71. Noorden, C. van; Isaak, S.: Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung,
Berlin (1917)
72. Bollmann, J.E.; Mann, F.C.: Am. J. Physiol. 107 (1934) 183
73. Strauß, E.; Hiller, J.: Ärztl. Forschg. 4, Wörishofen (1952) 326
74. Smith, L. H.; Ettinger, R. H.; Seligson, D. A.: J. clin. Invest. 32 (1953) 237
75. Hiller, J.: Zschr. klin. Med. 153 (1955) 388
76. Miller, M.; Craig, J. W.; Drucker, R. W.; Woodward, H.: J. Biol. 29
(1956) 335
77. Dunn, J. S.; Sheehan, H. L.; Mc Letchie, M. G. B.: Lancet 1 (1943) 484
78. Goldner, M. G.; Gomori, G.; Allen, J. G.; Brunschwig, A.:
Am. Med. Assoc. 122 (1943) 966
79. Goldner, M. G.; Gomori, G.: Endocrinology 33 (1943) 297
80. Bailey, C. C.; Bailey, O. T.: J. Am. Assoc. 122 (1943) 1165
81. Leech, R. S.; Bailey, C. C.: J. Biol. Chem. 157 (1945) 525
82. Goldner, M. G.; Gomori, G.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 54 (1943) 287
83. Creutzfeld, W.; Böttcher, K.: Dtsch. med. Wschr. (1956) 896
84. Creutzfeld, W.: 42. Tgg. d. Path. Ges. 94 (1958)
85. Wrenshall, G. A.; Collins-Williams, J.; Hartroft, W. C.:
Am. J. Physiol. 156 (1949) 100
86. House, E. C.: Endocrinology 62 (1958) 189
87. Faller, A.: Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 10 (1954) 221
88. Creutzfeld, W.: Z. Zellforschg. 35 (1950) 47
89. Viale, G.: Klin. Wschr. (1933) 467
90. Long, C. N. H.; Lukens, F. D. W.: Science 79 (1934) 569
91. Long, C. N. H.; Katzin, B.; Fry, E. G.: Endocrinology 26 (1940) 309
92. Ingle, D. J.; Thorn, G. W.: Am. J. Physiol. 132 (1941) 670

93. Hausberger, F.X.; Ramsey, A.J.: *Endocrinology* 53 (1953) 423
94. Ingle, D.J.; Sheppard, R.; Evans, J.C.; Kuizenga, M.H.:
Endocrinology 37 (1945) 341
95. Ingle, D.J.; Beary, O.F.; Purmalis, A.: *Endocrinology* 53 (1953) 221
96. Dorfman, R.J.; Ross, E.; Shipley, R.A.: *Endocrinology* 38 (1946) 178
97. Pabst, M.L.; Sheppard, R.; Kuizenga, M.H.: *Endocrinology* 41 (1947) 55
98. Lazarus, S.S.; Bencosme, S.A.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 89 (1955) 114
99. Bürger, M.: *Altern und Krankheit*, Leipzig (1957)
100. Weil-Malherbe, H.; Bone, A.D.: *J. Endocr.* 11 (1954) 298
101. Stuhlfauth, K.; Prosiegel, R.; Englhardt-Goelkel, A.:
Klin. Wschr. 32 (1954) 676
102. Hotta, S.; Chaikoff, I.L.: *J. Biol. Chem.* 198 (1952) 895
103. Hotta, S.; Hill, R.; Chaikoff, I.L.: *J. Biol. Chem.* 206 (1954) 835
104. Pletscher, A.: *Helv. med. acta.* 20 (1953) 100
105. Hein-Sekula, M.; Siedek, H.: *Wien. klin. Wschr.* 64 (1952) 391
106. Frawley, T.F.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 61 (1955) 464
107. Papper, S.; Saxon, L.; Prout, Th.E.; Alpert, H.C.: *J. Laborat.*
Clin. Med., S. Louis 48 (1956) 13

LEBENS LAUF

Ich, Hans-Jörg Bußmann, wurde am 1. März 1939 in Duisburg als Sohn des Industriekaufmannes Johann-Franz Bußmann und seiner Ehefrau Annemarie, geb. Baumer, geboren.

Nach Besuch der Grundschule in Duisburg-Wedau besuchte ich das neusprachliche Steinbart-Gymnasium in Duisburg, das naturwissenschaftliche Gymnasium in Eschweiler und das naturwissenschaftliche Gymnasium in Wuppertal-Vohwinkel, an dem ich auch im Februar 1959 das Abitur ablegte.

Die vorklinischen Studien absolvierte ich an den Universitäten in Marburg (Lahn) und in Freiburg (Brsg.), wo ich nach bestandenen Physikum im Wintersemester 1961/62 mit dem klinischen Studium begann, das ich seit dem Sommersemester 1962 an der Universität in München fortsetzte.

Das medizinische Staatsexamen habe ich am 14.6.1965 in München abgelegt.

